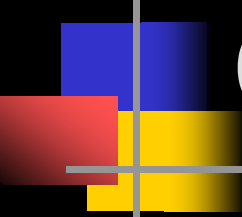


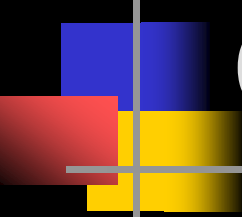
Molekularna terapia celowana w onkologii

Mirosława Püsküllüoğlu



Onkogeneza

- Nowotworzenie nieodłącznie wiąże się z zaburzeniami genetycznymi
- Progresja ze zdrowej tkanki do inwazyjnego nowotworu zajmuje zazwyczaj około **5-20** lat
- Odpowiedzialne są za to zarówno dziedziczne jak i somatyczne zaburzenia genetyczne
- Progresja nowotworowa jest złożonym procesem napędzanym przez akumulację genetycznych i epigenetycznych zaburzeń
- Cechą nowotworu jest **niekontrolowany** wzrost
- Naciekanie komórek rakowych, angiogeneza zachodząca w guzach, przerzutowanie komórek nowotworowych są niekontrolowaną wersją zjawisk zachodzących w zdrowych organizmach

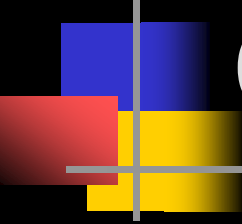


Onkogeneza

- Zmiany obejmują:
 - Stałą **aktywację wzrostu**, aktywację ścieżek sygnałowania
 - Hamowanie śmierci komórkowej =apoptozy (**nieśmiertelność**)
 - Zaburzenia w kluczowych momentach cyklu komórkowego
 - Zaburzenia w funkcjonowaniu czynników transkrypcyjnych
 - Blokowanie lub nieprawidłowe różnicowanie komórek (**niedojrzały fenotyp**)
- Aby powstała komórka nowotworowa musi zajść wiele zmian w genomie. Następnie OSOBNE (inne) zmiany są konieczne, aby ta komórka mogła przerzutować.

Geny, których mutacje obecne są w procesie nowotworzenia- przykłady

Choroba	Gen
Rodzinna postać siatkówczaka	Rb
Zespół Li-Fraumeni	p53
Rodzinna postać raka piersi	BRCA1 i BRCA2
Rodzinna polopowatość gruczolakowa	APC
Zespół Lyncha	MSH2, MLH1, PMS1,PMS2
Zespół von Hippel-Lindau	VHL
Rodzinna postać czerniaka	p16
MEN1	MEN1
MEN2	RET
Neurofibromatoza	NF1 i NF2
Ataxia-telangiektazja	ATM
Guz Wilmsa	WT-1



Onkogeneza

- Geny:

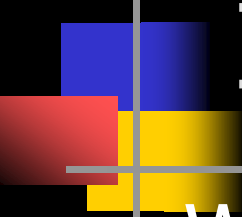
- **Geny supresorowe**: mutacje utraty funkcji

- **Proto-onkogeny**: zyskanie funkcji



czynniki uszkodzające
infekcje

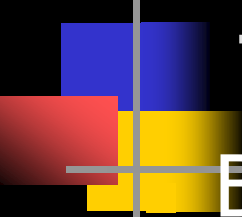
- **Onkogeny**



Infekcja a nowotworzenie

■ Wirusy:

- Epstein Barr Virus (chłoniak Burkitta, rak nosogardła, choroba Hodgkina)
- HPV 16, 18, 31, 33 (Rak szyjki macicy, sromu, pochwy, jamy ustnej i gardła)
- HHV-8 (Kaposi's Sarcoma)
- Hepatitis B i C (Rak wątrobowokomórkowy)
- HTLV-1, HIV



Infekcja a nowotworzenie

Bakterie:

- **Helicobacter pylori** (rak i chłoniak żołądka)
- Chlamydie (chłoniaki)
- Pasożyty:
 - **Przywra krwi** (rak pęcherza moczowego)
 - **Motylica wątrobowa** (rak przewodów żółciowych)

Pytanie

Który gen, nie jest genem supresorowym?

- A. BRCA1
- B. TP53
- C. RAS
- D. RB

Pytanie

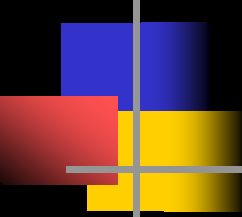
Który gen, jest genem supresorowym?

A. CHEK2

B. RAS

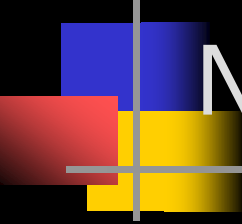
C. RET

D. RAF

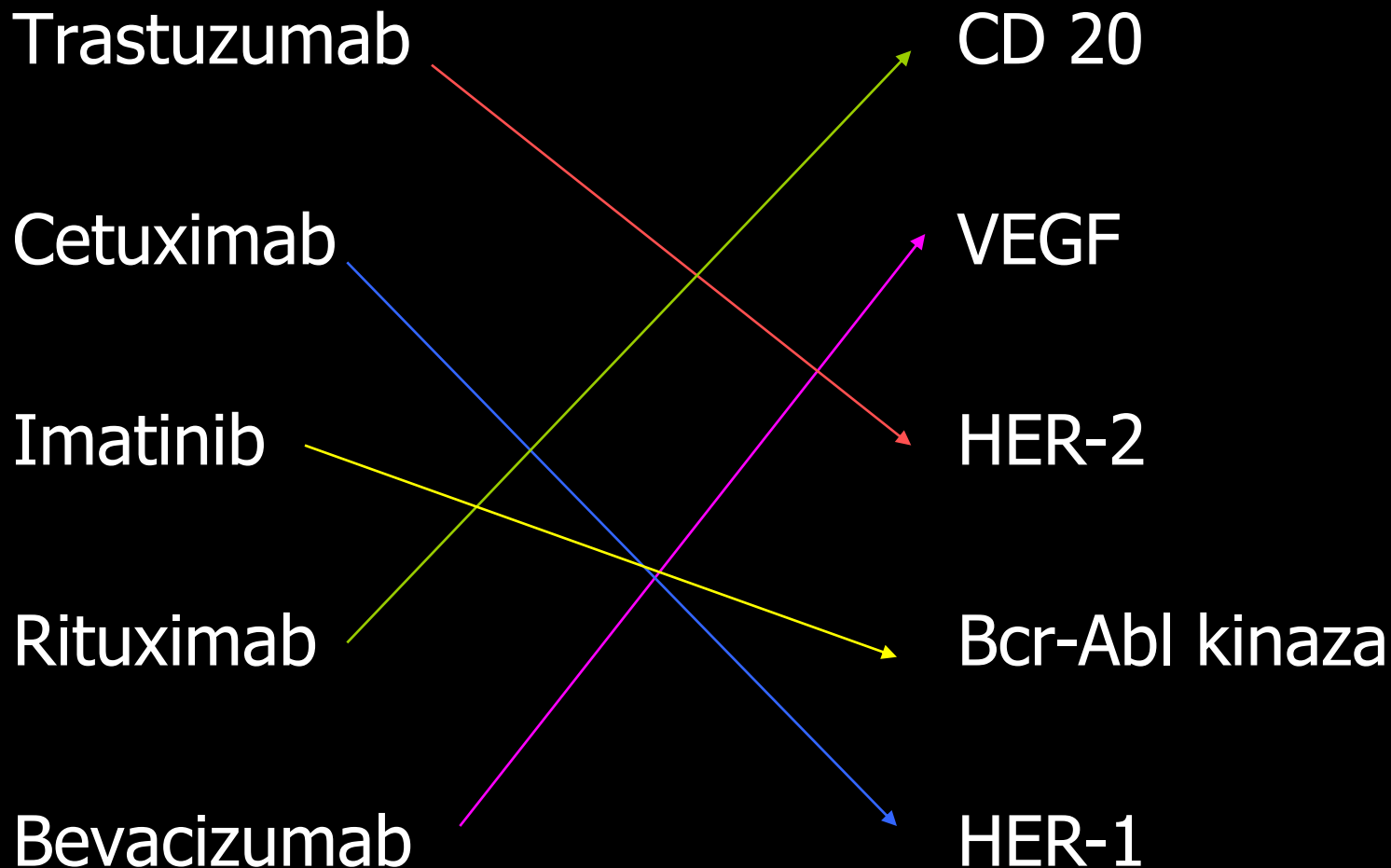


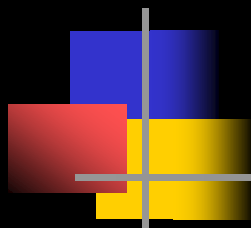
Terapia genowa

- Bezpośredni atak na komórki nowotworowe
 - Hamowanie aktywności onkogenów
 - Geny-samobójcy
 - Przenoszenie genów supresorowych
 - Wirusy onkolityczne
- Wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciw komórkom nowotworowym
- Chemoprotekcja
- Terapia antyangiogenna

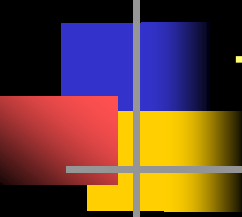


Nowe leki molekularnie ukierunkowane





Przykład- bevacizumab

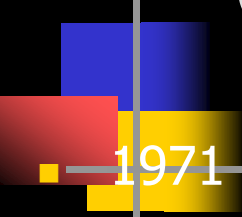


Terapia celowana– Bevacizumab (Avastin)

- Humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw VEGF
- Leczenie 1wszej linii w stadium IV raka j.grubego (kombinacja z chemioterapią, nie jako monoterapia!)
- Poza tym rak: piersi, nerki, płuca

Efekty uboczne:

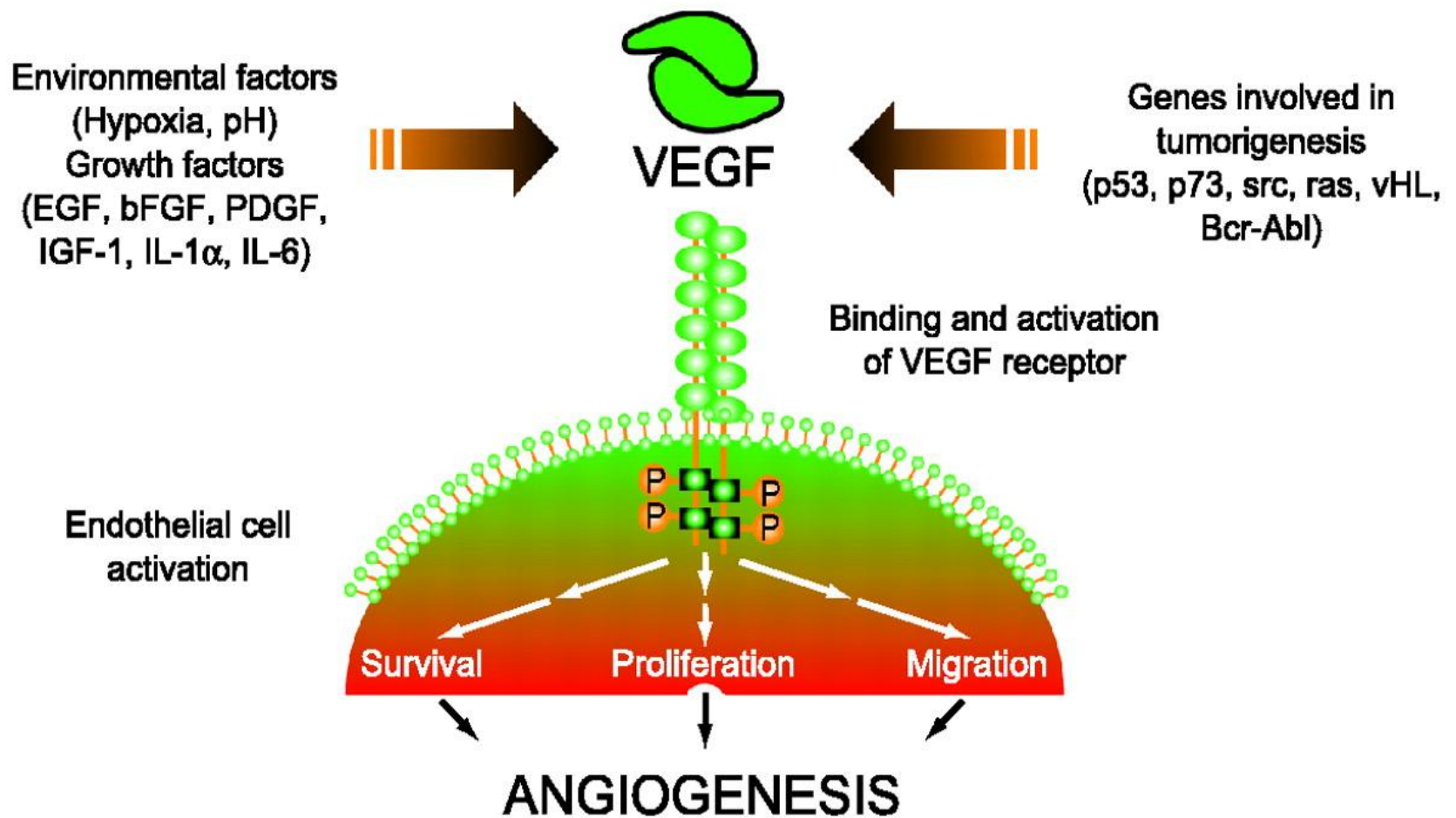
- Wysokie CTK
- Proteinuria
- Krwawienie z pp
- Udar, zawał serca



Obiecujące początki

■ 1971 MJ Folkman w NEJM formuluje hipotezy:

1. Bez obecności naczyń krwionośnych guzy mogą osiągnąć wielkość 1-2 mm³
2. Komórki nowotworowe wydzielają do przestrzeni zewnątrzkomórkowej **TAF** (ang. tumor angiogenesis factor)
 - Komórki endotelium istniejących naczyń migrują, dzielą się i tworzą nowe struktury tubularne
 - Umożliwia to wzrost guza i ew. rozprzestrzanie się komórek nowotworowych wraz z prądem krwi.
3. Podanie leku w postaci przeciwciała **anty-TAF** może blokować albo hamować angiogenezę w guzie i, tym samym, spowodować, że guz przestaje rosnąć lub nawet się zmniejsza.
 - Ale: guz o wielkości 1-2mm³ może nadal egzystować dzięki biernej dyfuzji
4. Ponieważ fizjologiczne procesy angiogenezy w przypadku osób dorosłych nie odgrywają ważnej roli (poza gojeniem ran i u miesiączkujących kobiet) antyangiogenne leki powinny mieć minimalne skutki uboczne.



Pytanie

Bevacizumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw:

- A. epidermal growth factor receptor
- B. epithelial cell adhesion molecule
- C. insulin growth factor receptor
- D. vascular endothelial growth factor

Pytanie

Imatinib jest używany w leczeniu:

- A. GIST
- B. CML
- C. MALT
- D. both A and B

Anti-EGFR Therapy and KRAS mutations

Wild-type KRAS -- When the EGFR receptor is blocked, WT KRAS does not signal and the tumor cells do not proliferate.

WT KRAS

EGFR Signaling Pathway

EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors
erlotinib or gefitinib

Monoclonal antibodies
cetuximab or panitumumab

⊗ Anti-EGFR drugs block receptor signals thus preventing downstream events such as KRAS mediated effects

Mutated KRAS --When KRAS is mutated, it is permanently "turned on" and downstream events can still occur allowing the tumor to continue to proliferate.

Mut KRAS

Nucleus

Cell Cycle Progression

⊗ Cell Proliferation, Survival, Invasion and Metastasis signals are blocked

Cell Cycle Progression Continues:
--Cell Proliferation
--Cell Survival
--Invasion and Metastasis

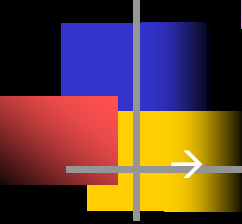


Cetuximab (Erbitux)

- Chimeryczne monoklonalne przeciwciało przeciw EGFR
- 65-75% raków j.grubego wykazuje ekspresję „celu” dla Erbituxu
- Leczenie 1wszej linii w raku j.grubego

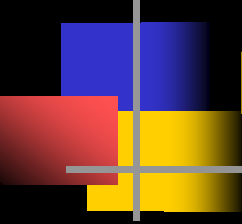
Efekty uboczne:

- Wysypka (trądzikowa),
- Reakcje przy wlewie: gorączka, dreszcze
- Biegunka
- Toksyczność płucna



Herceptyna - Trastuzumab

- Humanizowane monoklonalne przeciwciało przeciw receptorowi HER2
- Obniża tempo proliferacji komórek
- Hamuje angiogenezę
- Efekty uboczne: kardiotoxyczność (zwłaszcza w schematach z antracyklinami!); osłabienie, nudności i wymioty

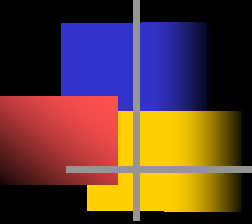


HER-2

HER-2 receptor

Human Epidermal growth factor Receptor 2

- CD340, erbB2, HER2/neu
- Onkoproteina przezbłonowa
- Należy do rodziny receptorów EGF
- Sierocy receptor
- Działa jako dimer



Dziękuję za uwagę

Bibliografia:

***DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer:
Principles & Practice of Oncology, Eighth Edition***